

САТТАРОВА ЛЕЙСАН ФАТИХОВНА

**Синтез, строение, биологическая активность и технология
производства 1,4-дигидро-7-(морфолинил-4)-4-оксо-6-фторо-1-
этил-хинолинкарбоновой-3 кислоты (препарата ПОЛИТРИЛ)**

15.00.02. - Фармацевтическая химия, фармакогнозия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени кандидата химических наук

Казань – 2008

Работа выполнена в ООО «Поливит» (г. Уфа) и на кафедре органической химии ГОУ ВПО «Казанский государственный технологический университет»

Научный руководитель:

доктор химических наук, профессор
Гуревич Пётр Аронович

Официальные оппоненты:

доктор фармацевтических наук, профессор
Егорова Светлана Николаевна

доктор химических наук, профессор
Хусаинова Наргис Габбасовна

Ведущая организация:

Институт органической и физической химии
имени А.Е. Арбузова
Казанского научного центра РАН

Защита состоится «14» ноября 2008 года в 13 часов на заседании диссертационного совета Д 212.080.07 при Казанском государственном технологическом университете по адресу: 420015 г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 68, зал заседаний учёного совета А-330.

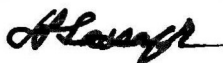
С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Казанского государственного технологического университета.

Электронный вариант автореферата размещён на сайте Казанского государственного технологического университета <http://www.kstu.ru>

Автореферат разослан «11» октября 2008 года

Учёный секретарь диссертационного совета,
кандидат химических наук, доцент

Захаров В.М.



НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА КГУ



0000429026

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ*

Актуальность проблемы.

В настоящее время в медицине широко используются высоко активные антибактериальные препараты – ингибиторы ДНК-гиразы бактерий, относящиеся к классу 6-фторопроизводных 4-оксохинолинкарбоновых-3 кислот.

Фторохинолоны широко применяют в клиниках России, в первую очередь при инфекциях мочевыводящих путей, при заболеваниях, передаваемых половым путем, инфекциях нижних дыхательных путей, кожи, мягких тканей, раневой инфекции, в том числе у онкологических больных, при различных бактериальных кишечных инфекциях. Промышленное производство субстанций для изготовления лекарственных препаратов класса фторохинолонов, в том числе для использования в ветеринарии, в Российской Федерации отсутствует. Имеющиеся в настоящее время на рынке РФ фторохинолоны приобретаются исключительно за рубежом. Широкие производственные испытания *Политрила* в Краснодарском крае, Башкортостане, Татарстане, Белгородской, Волгоградской, Курской, Омской областях показали, что препарат не уступает по эффективности и безопасности, превосходит по экономическим показателям применяемые в настоящее время импортные препараты *Байтрил* и *Абактан*.

Поэтому актуальным является создание отечественной технологии для удовлетворения потребностей ветеринарной медицины.

Актуально и внедрение в ветеринарную практику новых соединений, поскольку при длительном применении какого-либо препарата у микроорганизмов появляется резистентность и вырабатываются штаммы, устойчивые к воздействию лечебного средства.

Настоящая работа является продолжением исследований, проводимых ООО «Поливит» (г. Уфа) и кафедрой органической химии Казанского государственного технологического университета по синтезу соединений, обладающих потенциальной биологической активностью, поиску их практического применения в качестве антимикробных и лекарственных средств.

Целью диссертационной работы являлись:

- разработка методологии синтеза представителя фторохинолонов, пригодного для организации промышленного производства (с учётом доступности сырья, растворителей, утилизации отходов);
- создание технологии и промышленный выпуск субстанции – 1,4-дигидро-7-(морфолинил-4)-4-оксо-6-фторо-1-этил-хинолинкарбоновой-3 кислоты; многоплановое исследование её биологической активности, изучение возможных отдалённых последствий влияния лекарственного препарата (*политрил*) при лечении сельскохозяйственных животных и птиц.

Для достижения поставленной цели было необходимо:

- синтезировать из доступного сырья 1,4-дигидро-7-(морфолинил-4)-4-оксо-6-фторо-1-этил-хинолинкарбоновую-3 кислоту (с учётом доступности реагентов и растворителей); установить её строение с использованием современных физико-химических методов (ИК-, ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F – спектроскопия; масс-спектрометрия, РСА);

* Научный консультант диссертационной работы д.т.н., и.о. профессора кафедры оборудования пищевых производств КГТУ Сгункин Борис Павлович

- разработать технологию промышленного производства 1.4-дигидро-7-(морфолинил-4)-4-оксо-6-фторо-1-этил-хинолинкарбоновой-3 кислоты – субстанции для производства лекарственного средства *политрил*;
- изучить биологическую активность синтезированного соединения и установить возможные отдалённые последствия (в частности, эмбриотоксическое, мутагенное и тератогенное действие) влияния *политрила* на животных и птиц при использовании в качестве лекарственного средства.

Методы исследования. Для синтеза целевого соединения использовали общие методы синтетической органической химии. Состав и строение соединений устанавливали с помощью элементного анализа: ИК-, ЯМР-спектроскопии ^1H , ^{13}C , ^{19}F ; масс-спектрометрии; рентгеноструктурного анализа. Микроскопические исследования проводили на световом микроскопе JENAVAL фирмы «CARL ZEISS». Для количественного определения целевого продукта при промышленном производстве применяли высокоэффективную жидкостную хроматографию (для этой аналитической операции разработаны ТУ 9336-004-39988364-2006).

Научная новизна. Разработана методология лабораторного синтеза одного из представителей класса фторохинолонов – 1.4-дигидро-7-(морфолинил-4)-4-оксо-6-фторо-1-этил-хинолинкарбоновой-3 кислоты;

– впервые в стране создана технология получения в заводских условиях субстанции этой кислоты (*полифлорксацин*) и на её основе в промышленных масштабах изготовлен антибактериальный препарат *политрил*;

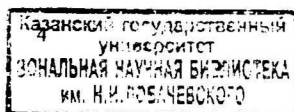
– впервые для *политрила* систематически изучены различные виды биологической активности и возможные отдалённые последствия влияния на сельскохозяйственных животных и птиц.

Практическая значимость диссертационной работы определяется:

- 1) выбором рационального способа синтеза 1.4-дигидро-7-(морфолинил-4)-4-оксо-6-фторо-1-этил-хинолинкарбоновой-3 кислоты (*полифлорксацин*), пригодного для организации промышленного производства; разработкой технологической схемы получения; реализацией впервые в России выпуска субстанции в заводских условиях, её наработке в количестве более 1 тонны (завод «Авангард» г. Стерлитамак) и производстве препарата *политрил* (ООО «Поливит», г. Уфа) (защищено патентом № 2206564 – способ получения *полифлорксацина*, заявка № 2002105968 от 7.03.2002 г., БИ № 17, 2003г.)
- 2) получением в установленном порядке разрешительной документации на производство и применение субстанции и препарата *политрил* (защищено патентом № 2161966 – антимикробное средство, заявка № 2000103294 от 14.02.2001 г., БИ № 2, 2001 г.).

Имеются:

- Свидетельство о государственной регистрации лекарственного средства для животных – 10% раствор для орального применения *политрил* – ПВР-2-4.5/01548 от 6.02.2006 г.;
- Инструкция по применению *политрила* для лечения заболеваний сельскохозяйственных животных, в том числе птиц бактериальной этиологии, утвержденная Заместителем Руководителя Россельхознадзора 6.02.2006 г.;
- Технические условия ТУ 9336-004-39988364-2006;
- Сертификат соответствия № РОСС RU. ПО96. В10344 от 06.03.2006 г., выданный Всероссийским НИИ ветеринарной санитарии, гигиены и экологии (ВНИИВСГЭ);
- Свидетельство на товарный знак *политрил* № 170210 от 4.12.1998 г.



3) На основе материалов диссертации подготовлено, издано и используется в обучении студентов (специальности: 24090165 «Биотехнология», 26020465 «Технология броидильных производств и виноделия», 24050265 «Технология переработки пластических масс и эластомеров», 24080365 «Рациональное использование материальных и энергетических ресурсов») учебно-методическое пособие «Введение в химию биологически активных веществ» (авторы П.А. Гуревич, Л.Ф. Саттарова, Б.П. Струнин).

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

- разработка лабораторной методики получения 1,4-дигидро-7-(морфолинил-4)-4-оксо-6-фторо-1-этил-хинолинкарбоновой-3 кислоты и результаты по изучению её строения современными физическими методами (ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ИК-спектроскопия; РСА, масс-спектрометрия);
- создание технологической схемы получения 1,4-дигидро-7-(морфолинил-4)-4-оксо-6-фторо-1-этил-хинолинкарбоновой-3 кислоты, осуществление выпуска субстанции в заводских условиях и препарата *политрил* в промышленном масштабе;
- результаты исследования биологической активности и фармакотоксикологических свойств субстанции и препарата *политрил* для установления отдалённых последствий влияния препарата на животных и птиц, и, как следствие, – обоснование возможности применения *политрила* в качестве антибактериального средства в ветеринарии.

Апробация работы. Результаты исследований были представлены на: 2-ом Международном форуме молодых ученых (7-й Международной конференции) «Актуальные проблемы современной науки. Естественные науки. Органическая химия» (Самара–2006), научных сессиях КГТУ (Казань, 2006, 2007, 2008), 7 и 8 Республиканских школах студентов и аспирантов «Жить в XXI веке» (Казань, 2007, 2008).

Публикации. Материалы работы опубликованы в 5 статьях (в Вестнике Казанского технологического университета – журнале, рекомендованном ВАК) и 6 тезисах докладов на конференциях.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа построена в классическом стиле и состоит из введения, литературного обзора (по химии фторохинолонов, методам получения и сведениях о биологической активности соединений этого класса), обсуждения результатов, экспериментальной части (химической, биологической, технологической), выводов, списка цитируемой литературы из 145 наименований, приложения. Диссертация изложена на 162 страницах, включая 19 таблиц и 15 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснованы актуальность темы исследования, её научная и практическая значимость, сформулирована цель работы.

В главе 1 «Синтез, строение и биологическая активность фторохинолонов» представлен анализ литературного материала по «Синтезу и химии хинолинов и хинолонов», «Получению лекарственных соединений хинолинового и изохинолинового ряда», «Биологической активности фторохинолонов».

Во введении отмечено, что применяемые в ветеринарной практике субстанции фторохинолонов не производятся в Российской Федерации и закупаются за рубежом.

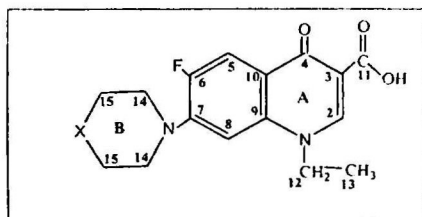
Нами была поставлена задача выбора производного фторохинолона, доступного по исходному сырью и технологическим параметрам, с целью организации

его промышленного производства для обеспечения потребностей в противомикробных препаратах сельского хозяйства РФ.

Из тысяч описанных в литературе производных фторхинолона мы остановились на аналоге **ноर्फлоксацина-1** ($X = NH$) – 1,4-дигидро-7-(морфолинил-4)-4-оксо-6-фторо-1-этил-хинолинкарбоновой-3 кислоты ($X = O$ – **полифлоксацин** – субстанция препарата **политрил** – 2).

1. Синтез, строение и технология производства 1,4-дигидро-7-(морфолинил-4)-4-оксо-6-фторо-1-этил-хинолинкарбоновой-3 кислоты (препарата **политрил)**

1.1. Синтез и строение



В 1993 г. японские авторы описали лабораторный синтез такого же соединения. В табл. 1 приведены сравнительные характеристики литературного соединения и **полифлоксацина**, синтезированного нами.

Таблица 1.

J. Med. Chem. 1993, v. 36, N 10, pp. 1356-1363		Полифлоксацин – субстанция, препарат - политрил
Эфир, ДМФА, ДМСО, метанол, уксусный ангидрид	Растворители	Диметисульфон, толуол, ацетон, вода, этанол, уксусная кислота
Концентрированная серная кислота	Растворитель при термоконденсации	Дизельное топливо летнее ГОСТ 305-82
1-нитро-3,4-дифторобензол; 1-амино-3,4-дифторобензол	Реагенты	1-нитро-4-фторо-3-хлоробензол; 1-амино-4-фторо-3-хлоробензол
in vitro: <i>S. Pneumoniae</i> 12,5 мг/мл <i>E. Faecalis</i> LS-101– 3,13 мг/мл <i>E.coli</i> – 0,78 мг/мл <i>P. aeruginosa</i> U-31– 3.13 мг/мл in vivo – не описано	Антимикробная активность и лечебное действие	in vitro: индикаторные штаммы TA1950, TA98, TA100; золотистый стафилококк (штамм 209P), кишечная палочка (штамм 1749); in vivo - 578 белых беспородных мышей; мыши линии СВА; 184 белых крысы; аквариумные рыбки гуппи; более 500 поросят-сосунков; крупный рогатый скот (телята); свиньи крупной белой породы (460 больных свиноматок, 126 хряков); 202700 цыплят-

		бройлеров и кур, неблагополучных по желудочно-кишечным заболеваниям.
--	--	--

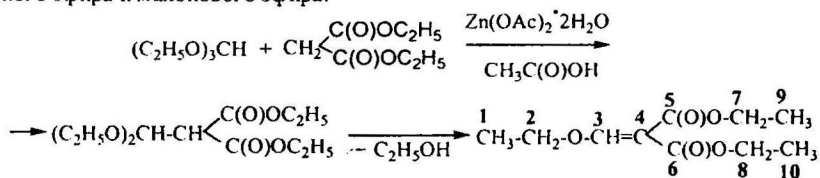
Выбор *норфлоксацина*, как базового аналога, обоснован тем, что это – один из первых представителей фторохинолонов, широко используемых в медицинской практике. Мы учли, что фрагмент пергидрооксазина (морфолина) входит в состав ряда лекарственных и дезинфицирующих средств и предположили, что он будет образовывать меньше метаболитов по сравнению с пергидродиазином (пиперазином) (что впоследствии подтвердилось) и является более доступным по сырьевой базе, чем пиперазин.

После многоплановых систематических испытаний биологической активности, изучения основных фармакотоксикологических свойств *политрип* разрешён в установленном порядке для лечения бактериальных инфекций у сельскохозяйственных животных, в том числе, птиц.

Во 2 главе «Экспериментальная часть» представлены результаты лабораторного синтеза *полифлоксацина* – субстрата препарата *политрип*; рассматривается технологическая схема производства.

Синтез целевого соединения в лаборатории проводили в несколько этапов по модифицированным литературным методикам, которые затем были реализованы при создании технологической схемы и выпуске субстанции в промышленном масштабе. Следует отметить, что на каждой стадии подбирали оптимальные условия (прежде всего соответствующий реагент и растворитель), устанавливали строгие основные и побочных продуктов реакций.

1. Этил-3-этокс-2-(этоксикарбонил)пропенонат получали из ортомурavinного эфира и малонового эфира:



Структуру целевого соединения идентифицировали на основании ЯМР ^{13}C -спектров (Табл. 2)

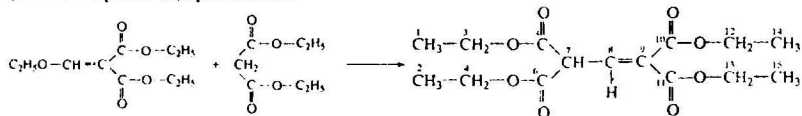
ЯМР ^{13}C – спектральные характеристики Таблица 2

$\delta_{C, \text{м.д.}}$									
C^1	C^2	C^3	C^4	C^5	C^6	C^7	C^8	C^9	C^{10}
14,7	71,7	162,7	106,6	163,4	164,3	60,1	60,1	13,7	13,7
$^1J_{CH, \text{Гц}}$									
127,0	146,0	185,3	–	–	–	146,0	146,0	127,0	127,0
$^2J_{CH, \text{Гц}}$									
–	–	–	6,6	–	–	–	–	–	–

Побочные продукты реакции:

После выделения целевого соединения перегонкой в реакционной колбе оставалась густая масса, в которой методом ЯМР ^{13}C – спектроскопии идентифици-

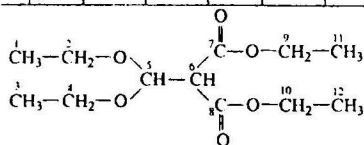
рованы: диэтил-2,4-ди(этоксикарбонил)пентен-2-диат и этил-3,3-диэтокси-2-(этоксикарбонил)пропанат:



ЯМР ^{13}C – спектральные характеристики

Таблица 3

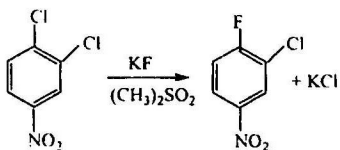
$\delta_{C, \text{ м.д.}}$														
C ¹	C ²	C ³	C ⁴	C ⁵	C ⁶	C ⁷	C ⁸	C ⁹	C ¹⁰	C ¹¹	C ¹²	C ¹³	C ¹⁴	C ¹⁵
13,4	13,4	62,0	62,0	165,8	165,8	51,7	138,1	131,9	163,0	163,6	61,3	61,3	13,4	13,4
$J_{CH, \text{ Гц}}$														
127,0	127,0	146,0	146,0	—	—	33,5	168,4	—	—	—	146,0	146,0	127,0	127,0



ЯМР ^{13}C – спектральные характеристики

Таблица 4

$\delta_{C, \text{ м.д.}}$											
C ¹	C ²	C ³	C ⁴	C ⁵	C ⁶	C ⁷	C ⁸	C ⁹	C ¹⁰	C ¹¹	C ¹²
14,6	62,8	—	—	100,9	56,9	165,5	—	60,7	—	13,6	—
$J_{CH, \text{ Гц}}$											
127,0	146,1	—	—	168,4	138	—	—	146,0	—	127,0	—



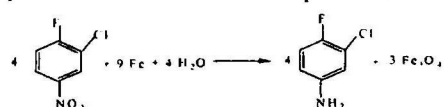
2. 1-Нитро-4-фторо-3-хлорбензол

(ПДК 1 мг/м³, выход 93%). На этапе фторирования в качестве исходного доступного многотоннажного сырья выбран фторид калия-дигидрат. Обнаружено, что на этой стадии нежелательно присутствие воды, которая способствует гидролизу атома хлора и

приводит к образованию 4-нитро-2-хлорофенола, снижающего выход целевого соединения и трудно утилизируемого.

Поэтому тщательная предварительная сушка фторида калия и его прокаливание при 300°С являются основным условием успешного протекания реакции заместительного фторирования.

На основании экспериментов по подбору оптимального растворителя процесса фторирования выбран сухой диметилсульфон, поскольку его легко регенерировать и от него достаточно просто отделить образующийся хлорид калия.

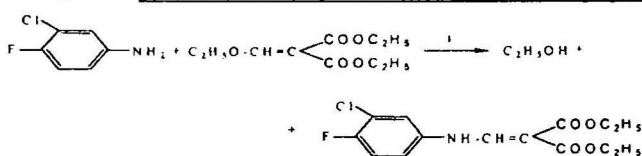


3. 1-Амино-4-фторо-3-хлорбензол

(ПДК 0,5 мг/см³, выход 87%) синтезировали по реакции Зинина восстановлением 1-нитро-4-фторо-3-хлорбензола в водном этаноле

(мелкодисперсное железо, обработанное соляной кислотой, $d = 1,19$).

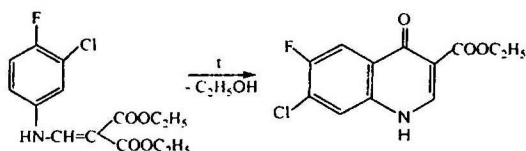
4. Этил-2-этоксикарбонил-3-(4-фторо-3-хлорофениламино)пропеноат



(выход 70 %) получали из амина (стадия 3) и пропеноата (стадия 1). Спектр ЯМР ^1H (d_6 -ацетон), δ , м.д.: 1,15 (6 H, т.

2 CH_3); 4,2 (4 H, к, 2 OCH_2); 6,5 (1 H, д, $^3J_{\text{HH}} = 5$ Гц, $\text{C}_{(6)}\text{H}$); 6,7 (1 H, с, $\text{C}_{(2)}\text{H}$); 7,4 (1 H, д, $^3J_{\text{HH}} = 5$ Гц, $\text{C}_{(5)}\text{H}$); 7,6 (1 H, л, $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Гц, $=\text{CH}$): хим. сдвиг N-H не фиксируется вследствие обмена на D.

5. Этиловый эфир 1,4-дигидро-4-оксо-6-фторо-7-хлорохинолинкарбоновой-3 кислоты (выход 82 %) образуется при термоциклизации



аминопропеноата (стадия 4) в летнем дизельном топливе (ДТЛ) – ГОСТ 305-82. ДТЛ имеет ряд преимуществ: возможность достичь необходимой температуры, дешевизна (по

сравнению со многими высококипящими органическими растворителями) и доступность. Циклический фторохинолон, образующийся в процессе реакции, не растворяется в ДТЛ, выпадает в осадок и легко отделяется.

Попытки использовать для проведения термоциклизации в качестве растворителей кислотных агентов (серной или хлорсульфоновой кислот) не увенчались успехом, поскольку образовывался конкурирующий продукт – этиловый эфир 1,4-дигидро-4-оксо-6-фторо-5-хлорохинолинкарбоновой-3 кислоты (соотношение 1:1). Он затруднял выделение целевого соединения и утилизацию отходов; способствовал перерасходу сырья.

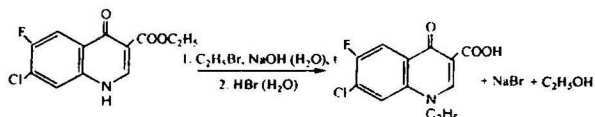
ИК спектр, ν , см^{-1} : 1660 ($\text{C}=\text{O}$); 1740 (COOEt), 3200 (NH).

В спектре ПМР ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: $\text{H}-\text{C}_{(2)} - 8,2$ (д., $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Гц). Слабополяный сдвиг $\text{H}-\text{C}_{(2)}$ относительно его положения в целевом соединении стадии 4 (с 7,6 до 8,2 м.д.) можно объяснить тем, что он стал внутренним протоном гетероциклической системы. Хим. сдвиг N-H не фиксируется вследствие обмена на D.

При разработке технологической схемы и промышленном выпуске субстрата стадии 4 и 5 объединяли и осуществляли в одном реакторе.

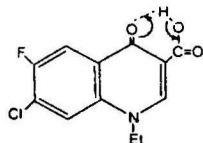
6. 1,4-Дигидро-4-оксо-6-фторо-7-хлоро-1-этил-хинолинкарбоновая-3 кислота (выход 74,2 %).

При алкилировании гетероцикла (стадии 5) бромэтаном в присутствии основания (с одновременным гидролизом сложноеэфирной группировки) образуется целевая кислота.



Алкилирование в водно-щелочной среде протекает при нагревании реакционной смеси в течение 12 часов. В кипящем

же ДМФА продолжительность реакции уменьшается до 2 часов, но происходит осмоление реакционной массы. По-видимому, в среде ДМФА имеет место декарбоксилирование, причем активирующее влияние на этот процесс оказывают две соседние С=О-группы.

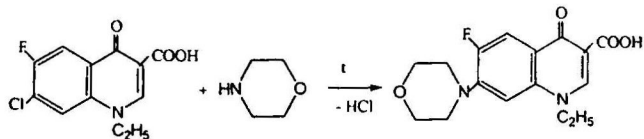


Из литературы известно, что β -оксокислоты, к которым можно отнести образующуюся кислоту, легко декарбоксилируются. При этом суммарная скорость декарбоксилирования зависит от концентрации самой оксокислоты и концентрации её аниона. Быстрое декарбоксилирование таких соединений обусловлено переносом протона карбоксильной группы к соседней

карбонильной группе за счет образования водородной связи.

Спектр ЯМР ^1H (d_6 -ДМСО), δ , м.д.: 1,15 (3 H, т, $J_{\text{HH}} = 7$ Гц, CH_3); 3,75 (2 H, к, $J_{\text{HH}} = 7$ Гц, NCH_2); 6,70 (1 H, с, $\text{C}_{(8)}\text{H}$); 7,45 (1 H, с, $\text{C}_{(5)}\text{H}$); 8,15 (1 H, с, $=\text{C}_{(2)}\text{H}$); хим. сдвиг О—Н не фиксируется вследствие обмена на D.

7. 1,4-Дигидро-7-(морфолинил-4)-4-оксо-6-фторо-1-этил-хинолинкарбоновая-3-кислота (выход 82,8 %)



Получается при нагревании хинолинкарбоновой кислоты (стадия 6) с избытком

морфолина.

ИК спектр, ν , см^{-1} : 1690 ($\text{C}=\text{O}$); 1730 (COOEt), 3400 (OH).

С целью установления идентичности вновь синтезированного антимикробного средства предлагаемой структуре проведено сравнение спектров ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F политрилла (2) и норфлоксацина (1), выделенного из импортного препарата нолицин (синоним 1) и специально синтезированного нами. Спектральные данные свидетельствуют, что политрил по своей структуре близок к норфлоксацину.

Спектр ЯМР ^1H политрилла ($\text{X}=\text{O}$) (2)/норфлоксацина ($\text{X}=\text{NH}$) (1)

(ГМДС, D_2O , Bruker, 300 МГц), м.д.

Таблица 5

X=O	1,02 т	2,6 т	2,7 т	3,81 к	6,43 с	7,36 д	7,98 с	
	3H, C^{13}H_3	8H, $2\text{N}(\text{CH}_2)_2$	4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$	2H, NCH_2	1H, $\text{C}^{\text{H}}=\text{}$	1H, $\text{C}^{\text{H}}=\text{}$, $^1\text{J}_{\text{HF}}$ 3,75 Гц	1H, C^{H}	NH, OH не фиксируются - обмен с D_2O
X=N H	1,00 т	2,6 с	—	3,81 к	6,45 с	7,38 д	8,00 с	

Спектр ЯМР ^{13}C политрилла (2)/норфлоксацина (1) (D_2O , Bruker, 300 МГц)

Таблица 6

δ , м.д.	C^2	C^3	C^4	C^5	C^6	C^7	C^8	C^9	C^{10}	C^{11}	C^{12}	C^{13}	C^{14}	C^{15}
X=O	147,2	117,1	175,0	112,0	152,7	144,1	104,5	136,5	122,4	172,0	49,1	14,0	50,1	66,6
X=NH	147,7	117,1	175,2	111,9	153,1	144,8	105,6	136,7	122,7	172,6	49,1	13,9	50,9	44,9

Атом фтора проявляется в ЯМР ^{19}F спектре (2)/(1)
 $\delta = -48,1/-48,2$ м.д. ($\text{H}_2\text{O} + \text{KF} + \text{D}_2\text{O}$).

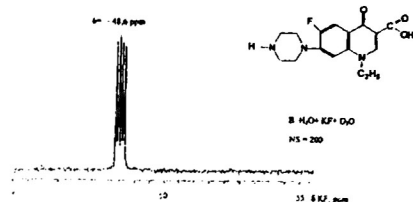


Рис. 1 Спектр ЯМР ^{19}F норфлоксацина из коммерческого препарата нолицин

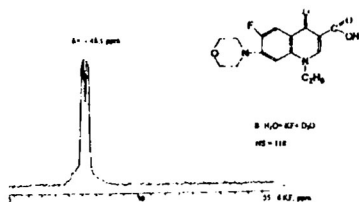


Рис. 2 Спектр ЯМР ^{19}F политрилы

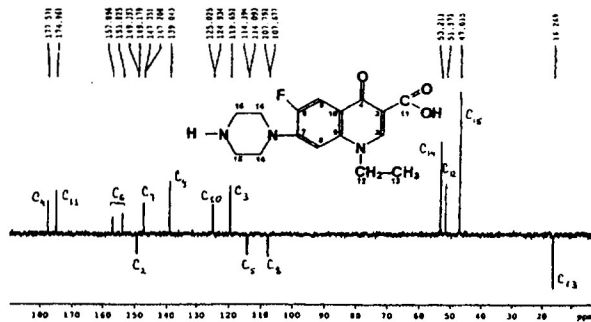


Рис. 3 ЯМР-спектр ^{13}C

1-этил-6-фтор-7-
 пиперазинил-4-оксо-
 хинолинкарбоновой-
 3 кислоты
 (выделенной из
 препарата)

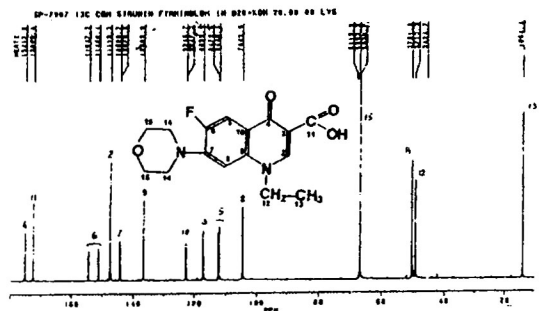


Рис. 4 ЯМР-спектр ^{13}C субстанции политрилы

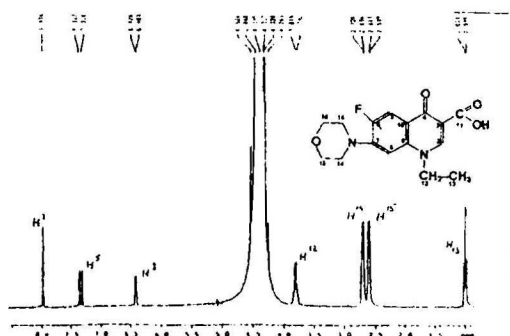


Рис. 5. ЯМР-спектр ^1H субстанции политрила

Строение субстанции (продукт 2) подтверждают данные масс-спектрометрии электронного удара (ЭУ) (TRACE MS «Finnigan MAT», энергии ионизирующих электронов 70 эВ, температура источника ионов 200°C при прямом вводе вещества). В масс-спектре соед. 2 пик m/z 320 отвечает молекулярному иону (M^+) молекулы со структурой 2. Первая стадия распада молекул 2 при ЭУ связана с разрывом С-С и С-О связей в азотсодержащем насыщенном гетероцикле. Данный процесс приводит к пику иона $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]^+$ m/z 276. Потеря самого гетероцикла M^+ - ионом обуславливает появление в масс-спектре пика иона m/z 234. Наряду с этим процессом, происходит миграция одного атома водорода к заряженному осколку с образованием иона с m/z 235. В дальнейшем последний ион теряет ОН - группу с образованием иона m/z 218. Присутствие в масс-спектре иона m/z 203, можно связать с последующим отщеплением CH_3 - группы из иона m/z 218. Присутствие других осколочных ионов с малыми значениями m/z в масс-спектре ЭУ 2 вызвано, по-видимому, последовательным распадом при ЭУ отмеченных выше ионов.

Строение субстанции политрила подтверждено также методом рентгеноструктурного анализа (РСА) монокристаллов: 1,4-дигидро-7-(морфолин-4-ил)-4-оксо-6-фторо-1-этил-хинолинкарбоновая-3 кислота (2) образует триклинные кристаллы (пространственная группа $P-1$) (рис.6). Хинолиновый фрагмент молекулы плоский в пределах экспериментальной погрешности $0.029(2)\text{\AA}$:

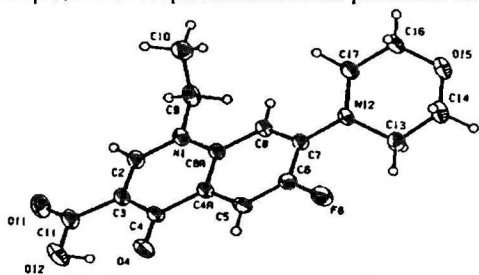


Рис.6. Геометрия молекулы 2 в кристалле и схема нумерации. Отличные от водородных атомы представлены вероятностными эллипсоидами тепловых колебаний ($p = 50\%$), атомы водорода – сферами произвольного радиуса.

Карбоксильная группа расположена в плоскости гетероцикла, а метильная группа этильного заместителя молекулы находится практически в перпендикулярном к плоскости гетероцикла положению. Длины связей при атоме азота N1 существенно различаются между собой: N1-C2 $1.344(2)\text{\AA}$, N1-C8A $1.396(2)\text{\AA}$, N1-C9 $1.478(2)\text{\AA}$.

Атом водорода Н12 гидроксильной группы участвует в образовании классической внутримолекулярной водородной связи с кислородом О4 карбонильной группы. Взаимное расположение молекул в кристалле оказывается таковым, что вблизи атома водорода гидроксильной группы не оказывается ни одного другого акцептора.

Из межмолекулярных взаимодействий можно отметить парные взаимодействия С9-Н92...О11 между молекулами, приводящие к образованию центросимметричных Н-димеров в кристалле (рис.7).

Наличие объемного заместителя в бициклической части молекулы соединения 2 препятствует возникновению в кристалле π - π взаимодействий, характерных для упаковки в кристалле подобных систем. Коэффициент упаковки молекул в кристалле достигает величины 71.5% (рис.8).

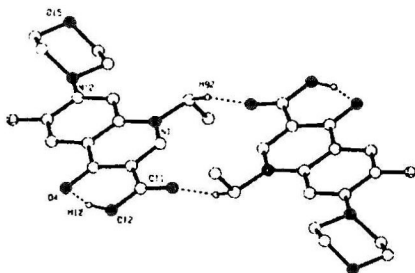


Рис. 7. Образование Н-димера в кристалле соединения 2, показаны только атомы водорода, участвующие в водородных связях (пунктирные линии).

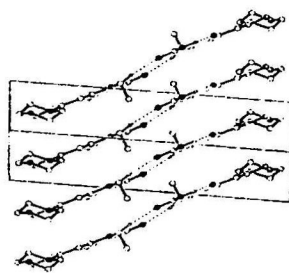


Рис.8. Упаковка молекул соединения 2 в кристалле, вид вдоль кристаллографического направления (-110), показаны только атомы водорода, участвующие в водородных связях (пунктирные линии).

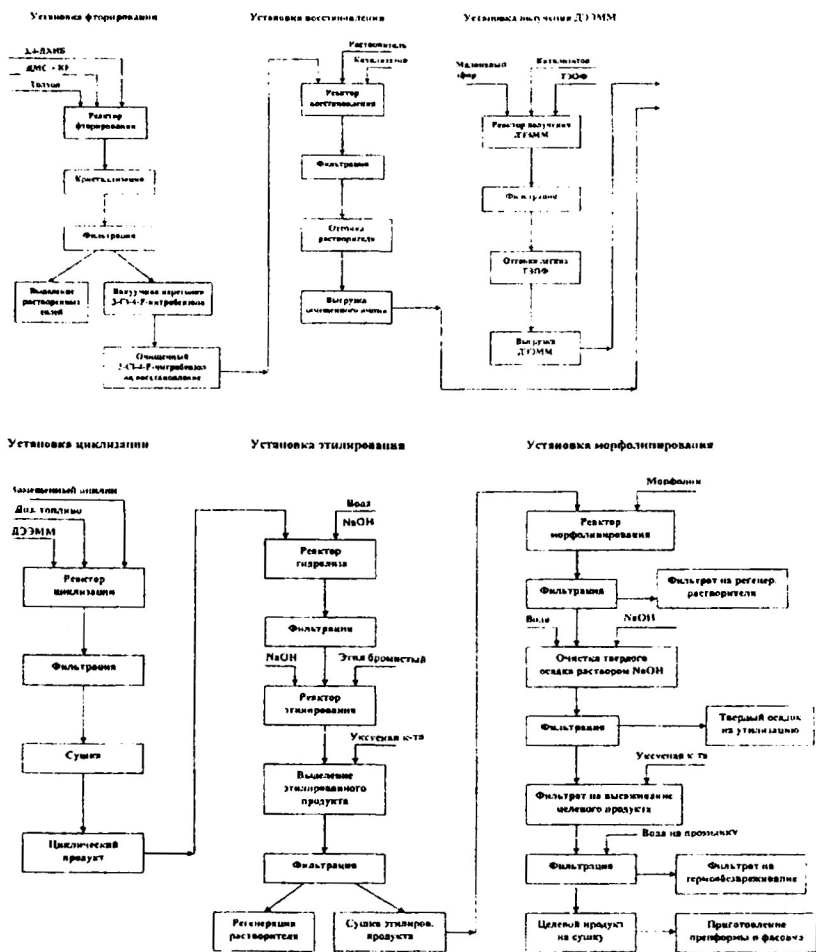
1.2. Технологическая схема производства *политрила*

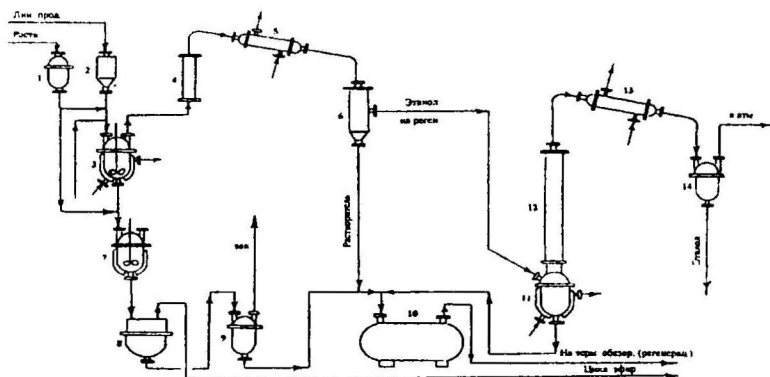
Достоверное установление строения субстрата и результаты предварительных испытаний биологической активности субстрата и препарата *политрил*, свидетельствовали о необходимости проведения широких и разносторонних биологических испытаний, в том числе – изучения отдаленных последствий возможного действия препарата на животных и, в конечном итоге, выпуска лекарственной формы, лечения животных и птиц.

Это явилось основанием для разработки, создания технологической схемы и выпуска (более 1 тонны) субстрата на предприятии «Авангард» г. Стерлитамак и организации производства препарата *политрил* в ООО «Поливит» г. Уфа.

Технологические операции получения препарата соответствуют стадиям, применяемым в лабораторном синтезе. Объем автореферата не позволяет привести описание всех этапов производства и соответствующих технологических схем (они подробно освещены в диссертации). Здесь приведены: блок-схема всего производственного процесса и принципиальная технологическая схема установки получения субстрата-1,4-дигидро-7-(морфолинил-4)-4-оксо-6-фторо-1-этил-хинолинкарбоновой-3 кислоты.

БЛОК-СХЕМА ПРОИЗВОДСТВА ПОЛИТРИЛА





Принципиальная схема установки циннизации

1 - мерник, 2 - загрузочный бункер, 3 - реактор, 4 - насадочная колонка, 5, 13 - конденсаторы, 6 - разветвительный сосуд, 7 - нутч-фильтр, 8 - вакуумный сборник, 9 - накопительная емкость, 10 - куб, 12 - насадочная колонка, 14 - сборник этанола

В главе 3 «Экспериментальные результаты биологических испытаний» представлены сведения о методах исследования и результатах испытаний биологической активности.

2. Фармакотоксикологические свойства и биологическая активность политрила

Фармакотоксикологические свойства субстанции *политрила* изучены совместно с государственным учреждением «Краснодарский научно-исследовательский ветеринарный институт».

Экспериментальные лабораторные исследования биологической активности проведены на кафедре внутренних незаразных болезней, клинической диагностики и фармакологии Башкирского государственного аграрного университета (на 578 белых беспородных мышах и мышах линии СВА и С₅₇В1 с живой массой 18-20 г; на 184 белых крысах с массой 175-220 г). Лабораторные животные содержались в одинаковых зоогигиенических условиях вивария. Белые мыши содержались по 30-40 голов, белые крысы по 10 голов в специальных клетках. Кормление животных проводили согласно суточной потребности лабораторных животных.

Лекарственное действие в условиях производства исследовано:

Краснодарский край: ГУ «Краснодарская научно-исследовательская ветеринарная станция»; учхоз «Кубань» Краснодарского государственного университета; ЗАО «Индустриальный»; ООО «Кубаньптицепром»; управление ветеринарии Тбилисского р-на; СПК «Кавказ» Староминского р-на; Свинотоварная ферма МУП «Прогресс»; ОПХ «Колос»; ЗАО птицефабрика «Новомышастовская».

Республика Башкортостан: птицефабрики «Благовещенская», «Турбаслинская», «Благоварская»; учхоз Башкирского государственного аграрного университета; свиноводческая ферма АКХ «Рассвет»; АКХ «им. Асаева».

Республика Татарстан: свиноводческая ферма Агрофирмы «Бирюлинский».

Волгоградская область: ООО «Красный Путиловец».

Омская область: Сибирская опытная станции ВНИИММК, г.Исилькуль.

Курская область: ОАО свиномкомплекса «Магнитный», Железнодорожный р-н.
Белгородская область: СПК «Томаровский», Яковлевский р-н.

2.1 Изучение острой токсичности

Изучение острой токсичности *политрила* проводили по общепринятой методике (Саночкин И.В., 1970; Елизарова О.Н., 1971): в дозах 2000-2300 мг/кг у мышей отмечалось незначительное угнетение, мыши забивались в угол, переставали двигаться, как бы «застывали» на месте. Через 2-3 часа после введения *политрила* животные приходили в нормальное состояние. При введении белым мышам *политрила* внутрь в дозах 2800-2900 мг/кг признаки отравления проявлялись через 30-40 минут. Коэффициент вариабельности для белых мышей при пероральном применении составил 1.15, для крыс 1.12. Средняя смертельная доза *политрила* для белых мышей составила 2575.0 ± 91.1 мг/кг, для крыс 3066.6 ± 46.6 мг/кг. Согласно ГОСТ 12.1.00.7-76 *политрил* относится к 4 классу опасности (малотоксичные вещества).

2.2. Противоязвенная активность

В опытах на крысах установлено, что при индукции язв индометацином *политрил* в значительной мере предохраняет слизистую оболочку желудка. При введении *политрила* в дозе 5 мг/кг противоязвенная активность составила 6.95, превысив таковую у животных, получавших *фуразолидон* (применяемый препарат), на 74,9%. В контрольной группе животных отмечались язвенные поражения в различных отделах желудка. При моделировании «ацетилсалициловых» язв у крыс установлено, что *политрил* в дозе 5 мг/кг обладает выраженной антиульцерогенной активностью: при его применении индекс изъязвления уменьшился с $16,17 \pm 0,32$ (контроль) до $2,9 \pm 0,3$. Таким образом, *политрил* в дозе 5 мг/кг защищает слизистую оболочку желудка, не тормозя секреции кислоты.

2.3. Противовоспалительная активность

Механизм противовоспалительного действия многих препаратов включает торможение циклооксигеназы, биосинтез простагландинов и тромбоксанов. Следствием является повреждение желудочно-кишечного тракта, задержка натрия и воды, повышение давления и бронхоспазм. Исследования на моделях воспалений у крыс показали, что *политрил* в дозе 5 мг/кг достоверно угнетает развитие отека при лидокаиновом воспалении на 27%, при белковом – на 29,4% при каррагениновом – на 38,7% (по сравнению с *вольтареном* – контроль).

2.4. Определение антителообразующих клеток (АОК)

Изучение возможности модуляции антителообразования *политрилом* проводилось на белых мышах, которых иммунизировали внутрибрюшинным введением оптимальной дозы 2×10^8 эритроцитов барана. Из данных (табл. 7) видно, что введение *политрила* в дозе 5 мг/кг в селезенку иммунизированных мышей приводило к достоверному увеличению количества антителообразующих клеток. Это в 10,4 раза больше по сравнению с контрольным значением и в 5,3 раза активнее *гидроксиметилурацила* и *байтрила*, рекомендованных в качестве ростостимулирующих добавок для телят и цыплят.

Влияние политрила на образование антигелообразующих клеток Таблица 7.

№ п/п	Соединение	Доза, мг/кг	Количество животных	Число АОК 10 ⁶ пленкоштов	P по сравнению с контролем
1	Политрил	2	8	6000,0±192,0	< 0,001
2	Политрил	3	8	6200,0±223,0	0,001
3	Политрил	4	8	7249,3±337,0	0,001
4	Политрил	5	8	7360,3±315,0	0,001
5	Политрил	6	8	7250,4±296,0	0,001
6	Гидроксиметилурацил	25	8	1390,5±99,0	0,001
7	Байтрил	8	8	1285,0±101,0	0,001
8	Контроль	-	8	710,5±66,0	-

2.5. Гиперчувствительность замедленного типа

Исследована эффективность *политрила* при гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), моделированной методом «лапки». Изучали его влияние на формирование ГЗТ к эритроцитам барана на мышах линии С₅₇BL и СВА в сравнении с действием гидроксиметилурацила, используемого в настоящее время. *Политрил* вводили внутрь в течение 7 дней до сенсибилизации. Отмечалась тенденция к угнетению реакции гиперчувствительности замедленного типа у мышей линии СВА аналогично гидроксиметилурацилу, как при профилактическом, так и при лечебном введении (табл. 8). *Политрил* (в дозе 5 мг/кг) обладает иммуностимулирующим действием первичного звена иммунитета.

Влияние политрила на реакцию гиперчувствительности замедленного типа к эритроцитам барана у мышей линии СВА

Таблица 8.

№ п/п	Наименование соединения	Доза мг/кг	Количество животных	Средний процент увеличения лапки	P
I серия - профилактическое действие					
1	Политрил	5	8	12,3±1,2	<0,05
2	Политрил	6	8	12,3±1,2	0,05
3	Гидроксиметилурацил	25	8	13,9±1,3	0,05
4	Байтрил	8	8	17,9±2,1	0,05
5	Контроль	-	8	18,6±1,9	-
II серия - лечебное действие					
1	Политрил	5	8	13,1±1,2	0,05
2	Политрил	6	8	13,1±1,2	0,05
3	Гидроксиметилурацил	25	8	15,2±1,5	0,05
4	Байтрил	8	8	17,9±2,1	0,05
5	Контроль	-	8	19,0±1,6	-

2.6. Влияние *политрила* на кожу и слизистые оболочки глаз мышей и крыс при однократном и повторном воздействии выражено слабо.

2.7. Влияние на эффекторную способность Т-лимфоцитов в реакции трансплантационного иммунитета *политрила* осуществляли воспроизведением феномена «трансплантат против хозяина» на белых беспородных крысах. Эксперименты свидетельствуют, что *политрил* положительно влияет на эффекторную способ-

ность Т-лимфоцитов в реакции трансплантационного иммунитета. На это указывает значительно больший средний индекс ретракции ($5,40 \pm 0,54$, доза 5 мг/кг) по сравнению с гидроксиметилурацилом ($4,87 \pm 0,40$, доза 50 мг/кг).

2.8. Степень мутагенной активности

При испытании *политрила* с помощью теста *Salmonella*/микросомы на разных штаммах TA98, TA1950, TA100 во всех случаях были получены отрицательные результаты, демонстрирующие отсутствие мутагенных свойств. При сравнении числа ревертантов контрольных и опытных данных в каждом варианте не выявлено статистически достоверных различий между ними.

2.9. Эмбриотоксическое действие

В опытах по исследованию эмбриотоксических свойств *политрила* на крысах установлено отсутствие эмбриотропного действия. Результаты (табл. 9) свидетельствуют, что *политрил* не влияет на число желтых тел в яичнике, мест имплантации и резорбции в матке. Основные показатели, характеризующие эмбриотропное действие препарата – предимплантационная смертность зигот, постимплантационная гибель эмбрионов и общая эмбриональная смертность у опытных животных, получавших препарат в исследуемых дозах были в близких пределах с контрольными ($P < 0,05$). При микроскопическом наружном осмотре плодов и их плацент в опытных и контрольных группах изменений не обнаружено. При анатомическом исследовании внутренних органов и костной системы плодов дефектов развития не выявлено, что указывает на отсутствие эмбриотоксического действия *политрила*.

Влияние политрила на эмбриогенез крыс Таблица 9.

№№	Наименование показателей	«Политрил», мг/кг			Контроль
		5	25	50	
1	Число желтых тел беременности	$13,7 \pm 0,40$	$13,8 \pm 0,75$	$14,5 \pm 0,23$	$14,4 \pm 0,42$
2	Число мест имплантации	$13,2 \pm 0,35$	$13,2 \pm 0,54$	$14,2 \pm 0,20$	$13,0 \pm 0,20$
3	Число мест резорбций	$0,4 \pm 0,16$	$0,2 \pm 0,14$	$0,3 \pm 0,19$	$0,2 \pm 0,18$
4	Число живых плодов	$12,7 \pm 0,44$	$13,0 \pm 0,62$	$12,8 \pm 0,12$	$12,5 \pm 0,28$
5	Масса плода, мг	$2185 \pm 18,72$	$2344 \pm 19,60$	$2180 \pm 25,28$	$2175 \pm 26,43$
6	Длина плода, мм	$28,7 \pm 0,65$	$22,5 \pm 0,38$	$31,5 \pm 0,40$	$32,4 \pm 0,34$
7	Масса плаценты, мг	$465 \pm 12,24$	$480 \pm 7,36$	$482 \pm 17,29$	$479 \pm 16,42$
8	Размер плаценты, мм	$12,6 \pm 0,35$	$13,0 \pm 0,35$	$13,2 \pm 0,35$	$11,9 \pm 0,27$
9	Плодо-плацентный коэффициент	0,20	0,21	0,23	0,22
10	Смертность предимплантационная, %	$4,9 \pm 1,85$	$5,0 \pm 0,81$	$3,2 \pm 1,36$	$2,9 \pm 1,29$
11	Смертность постимплантационная, %	$3,0 \pm 1,45$	$0,7 \pm 0,82$	$2,8 \pm 1,27$	$2,9 \pm 1,28$
12	Смертность общая эмбриональная, %	$7,9 \pm 2,39$	$5,7 \pm 1,95$	$6,1 \pm 2,18$	$5,7 \pm 1,90$
13	Количество самок/самцов в помёте	55,3/44,7	43,0/57,0	51,1/48,9	57,2/42,8

2.10. Канцерогенная активность

Канцерогенная активность политрила исследована на аквариумных рыбках гуппи. В течение 8 недель эксперимента в контрольной группе умерло 6 голов рыб, во второй опытной - 3 головы, в третьей - опытной - 7 голов. Сохранность поголовья за первые 8 недель эксперимента по группам составила 63,0%, 92,5% и 82,5% соответственно.

Данные (табл. 10) свидетельствуют об отсутствии канцерогенной активности политрила.

Результаты испытания канцерогенной активности политрила на рыбках гуппи

Таблица 10.

Периоды опыта, недели	Группы	Исследовано голов	Патологические изменения в печени		
			Жировая дистрофия	Точечный некроз	Опухоли
4	1 конт.	10	1	-	-
	2 опыт	10	3	1	-
	3 опыт	10	1	-	-
8	1 конт.	16	2	1	-
	2 опыт	13	1	-	-
	3 опыт	17	2	-	-
20	1 конт.	14	4	1	1
	2 опыт	17	1	1	-
	3 опыт	13	3	2	-
Итого:	1 конт.	40	7	2	1
	2 опыт	40	5	2	-
	3 опыт	40	6	2	-

2.11. Антибактериальные свойства

Антибактериальная активность препарата была проверена для музейных штаммов, а также полевых штаммов бактерий, изолированных от больных животных. Значения минимальных подавляющих концентраций политрила для полевых штаммов бактерий приведены в табл. 11. Как видно, политрил обладает значительной активностью по отношению к различным видам бактерий, в т.ч. к синегнойной палочке. Наиболее чувствительным микроорганизмом к тестируемому веществу оказался стафилококк, рост которого ингибировался при концентрации 0,19 мкг/мл.

Минимальная подавляющая концентрация (МПК) политрила для полевых штаммов бактерий

Таблица 11.

Штамм	МПК препарата, мкг/мл
E.coli 510	≤0,19
S.aureus 509	0,39
P.aeruginosa 157	3,13
S.dublin 504	0,78

Политрил проверен на наличие у него химиотерапевтического действия на модели экспериментальной эшерихиозной септицемии. Результаты эксперимента отражены в табл. 12. Политрил обладает превентивными свойствами при заражении животных патогенной культурой кишечной палочки. В опытной группе гибели животных не зарегистрировано, в отличие от контрольной, где пало 8 мышей.

**Профилактическая активность политрилла при колибацинозе (*E.coli* 510)
у белых мышей**

Таблица 12.

Группа	Доза препарата	Количество животных	Пало	Выжило
Опытная	5 мг/гол	12	-	12
Контрольная	0,4 мл дистиллированной воды	12	8	4

2.12. Влияние на структуру печени кур

С целью выявления токсического действия *политрилла* на структурные элементы печени кур и с лечебной целью опыты проводили на курах с признаками общей дистрофии. Установлено: в лечении 1 группы (контрольная – стандартный рацион) и 2 группы (опытная – назначение *политрилла* в дозе 5 мг/кг в течение 14 суток) кур были обнаружены гистоморфологические изменения в виде дистрофии цитоплазмы, гепатоцитов и очагов воспалительных процессов в паренхиме, наиболее выраженных у птиц 1 группы. В 3-ей группе животных (опытная – назначение *политрилла* в дозе 5 мг/кг в течение 21 суток) морфологическая картина печени соответствовала норме.

2.13. Использование политрилла при лечении колибактериоза и сальмонеллеза молодняка крупного рогатого скота

в учебно-опытном хозяйстве Башкирского государственного аграрного университета показало, что препарат *политрил* в дозе 0,5 мл на 10 кг живой массы, применяемый внутрь перорально, эффективен для лечения *колибактериоза* в течение 3 дней и *сальмонеллеза* в течение 5 дней.

2.14. Испытание политрилла на свинomatках и хряках производителей (ЗАО «Индустриальный» Тимашевского района Краснодарского края): эксперименты, полученные при использовании *политрилла* для лечения от *Ps. Aeruginosa* (100% заражённость) и *E. coli* (14% заражённость), показали, что его эффективность у свиноматок 92,2% (контроль 71,3%), у хряков 90,6% (контроль 72,4%).

2.15. Гематологические показатели крови кур и цыплят

Для изучения влияния *политрилла* на систему кроветворения измеряли клинико-лабораторные показатели периферической венозной крови кур в возрасте 150 дней. *Политрил* (доза 5 мг/кг и 6 мг/кг) на седьмые сутки достоверно изменял картину периферической крови.

Сравнение эффекта *политрилла* (5 мг/кг) и *фуразолидона* (5 мг/кг) показало, что последний отрицательно влиял на изменение картины периферической крови. Так, в группе, получающей фуразолидон, происходило снижение содержания эритроцитов и гемоглобина с достоверным одновременным повышением содержания лейкоцитов и цветного показателя.

Влияние политрилла на показатели крови кур в возрасте 150 суток Таблица 13

Группа	Доза препарата	Лейкоциты, 10^9 /л	Эритроциты 10^{12} /л	Гемоглобин, г/л	Цветной показатель
Исходные	-	3,60±0,29	3,3±0,12	110,0±0,62	2,0±0,18
Политрил	5 мг/кг	3,72±0,30	3,29±0,17	118,19±0,58	2,1±0,20
Политрил	6 мг/кг	3,84±0,31	3,31±0,15	118,22±0,55	2,0±0,15
Байтрил	5 мг/кг	3,88±0,27	3,16±0,21	114,17±0,47	2,17±0,20
Фуразолидон	5 мг/кг	3,58±0,32	3,12±0,03	109,2±0,35	2,1±0,14
Контроль	-	3,54±0,16	3,2±0,04	109,4±0,20	2,0±0,17

ВЫВОДЫ

1. Осуществлён лабораторный синтез представителя фторохинолонов – 1,4-дигидро-7-(морфолинил-4)-4-оксо-6-фторо-1-этил-хинолинкарбоновой-3 кислоты, позволивший отработать условия создания отечественной технологии его получения; современными физическими методами доказано строение соединения.
2. Впервые разработана технологическая схема производства и в промышленных условиях (предприятие «Авангард» г. Стерлитамак) выпущено 1,5 тонны субстанции (*полифлоксацин*), из которой произведён препарат *политрил* для проведения широкомасштабных испытаний биологической активности, лечения животных и птиц. Удовлетворения потребностей ветеринарной медицины. Широкие производственные испытания *Политрила* обеспечили сохранность молодняка телят, свиней, птиц и показали, что препарат не уступает по эффективности и безопасности, превосходит по экономическим показателям применяемые импортные препараты *Байтрил* и *Абактан*.
3. Изучение фармакотоксикологических свойств субстанции и препарата *политрил* показало, что это малотоксичное вещество (4 класс опасности), у которого отсутствуют – канцерогенное, мутагенное, эмбриотоксическое и тератогенное действие. При испытаниях в производственных условиях субстанция и препарат *политрил* проявили ярко выраженную антибактериальную активность по отношению к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам (в том числе, к синегнойной палочке).
4. Препарат обладает выраженным противовоспалительным действием, не отмечены побочные эффекты при длительном его применении. При воздействии на кожу и слизистые оболочки глаз подопытных животных местное раздражающее действие *политрила* выражено слабо.
5. *Политрил* положительно влияет на эффекторную способность Т-лимфоцитов в реакции трансплантационного иммунитета; в дозе 5 мг/кг не изменяет морфологическую картину печени кур, оставляет её в соответствии с нормой и обладает иммуностимулирующими свойствами.
6. На основании широких лабораторных и производственных испытаний биологической активности получена в установленном порядке разрешительная документация на производство и применение субстанции (*полифлоксацин*) и препарата *политрил* на территории Российской Федерации. Субстанция выпускается на заводе «Авангард» (г. Стерлитамак), препарат – ООО «Поливит» (г. Уфа).
7. Препарат *политрил* с содержанием 10 % действующего вещества принят к применению в ветеринарной практике при лечении и профилактике инфекционных болезней крупного рогатого скота, свиней и птиц, как высокоэффективное и безопасное химиотерапевтическое средство, не уступающее импортным аналогам.

В Приложении имеются акты испытаний биологической активности субстанции *полифлоксацин*, препарата *политрил* и разрешительная документация на применение в ветеринарии.

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:

1. Фассахова, Л.Ф. Синтез, строение и биологическая активность 1,4-дигидро-7-(морфолинил-4)-4-оксо-6-фторо-1-этил-хинолинкарбоновой-3 кислоты (Политрила) / Л.Ф. Фассахова, Б.П. Струнин, Н.А. Фролова, П.А. Гуревич // Вестник Казанского технол. ун-та. – 2006. – № 2. – С. 208-210.
2. Струнин, Б.П. Политрил – новое антимикробное средство/ Б.П. Струнин, Л.Ф. Фассахова, Ю.Е. Сапожников, С.Ю. Гармонов, П.А. Гуревич. // Вестник Казанского технол. ун-та. – 2006. – № 5 – С. 27-31.
3. Струнин, Б.П. Изучение биологической активности политрила / Б.П. Струнин, Л.Ф. Саттарова, Л.К. Шарипова, Н.А. Фролова, С.Ю. Гармонов, А.Ф. Немагидова, П.А. Гуревич. // Вестник Казанского технол. ун-та. – 2007. – № 2. – С. 34-45.
4. Струнин, Б.П. Строение нового антимикробного средства политрил / Б.П. Струнин, Л.Ф. Саттарова, Р.З. Мусин, А.Т. Губайдуллин, П.А. Гуревич. // Вестник Казанского технол. ун-та. – 2008. – № 4 – С. 18-21.
5. Струнин, Б.П. Технология производства нового антибактериального средства политрил. / Б.П. Струнин, Л.Ф. Саттарова, П.А. Гуревич. // Вестник Казанского технол. ун-та. – 2008. – № 4. – С. 22-34.
6. Струнин, Б.П. Синтез, строение и биологическая активность 1,4-дигидро-7-(морфолинил-4)-4-оксо-6-фторо-1-этил-хинолинкарбоновой-3 кислоты (Политрила) / Б.П. Струнин, Н.А. Фролова, П.А. Гуревич, Л.Ф. Фассахова // Актуальные проблемы современной науки. Естественные науки. Ч.9. Органическая химия. Труды 2-го Международного форума молодых ученых (7-й Международной конференции): Тез. докл. – Самара. – 2006. – С.51-54.
7. Фассахова, Л.Ф. Технология производства кормовой добавки «Полизон» / Л.Ф. Фассахова, Н.А. Фролова // VIII Всероссийская конф. молодых учёных с международным участием «Пищевые технологии»: Тез. докл. – Казань. – 2007 – С. 89-90.
8. Фассахова, Л.Ф. Синтез и биологическая активность 1,4-дигидро-7-(морфолинил-4)-4-оксо-6-фторо-1-этил-хинолинкарбоновой-3 кислоты (Политрила) / Л.Ф. Фассахова, Б.П. Струнин, Н.А. Фролова, П.А. Гуревич // Научная сессия Каз. гос. техн. ун-та. Аннотации сообщений: Казань, КГТУ. – 2007. – С. 37.
9. Гуревич, П.А. Синтез 1,4-дигидро-7-(морфолинил-4)-4-оксо-6-фторо-1-этил-хинолинкарбоновой-3 кислоты - нового антимикробного средства / П.А. Гуревич, Б.П. Струнин, Л.Ф. Сатарова, Р.З. Мусин, А.Т. Губайдуллин // Научная сессия Каз. гос. техн. ун-та. Аннотации сообщений: Казань, КГТУ. – 2008. – С. 39.
10. Гуревич П.А. Новые конденсированные гетероциклические системы с фрагментом 3Н-бензопиррол-3-она / П.А. Гуревич, А.С. Петровский, Л.Ф. Сатарова // Научная сессия Каз. гос. техн. ун-та. Аннотации сообщений: Казань, КГТУ. – 2008. – С. 40.
11. Саттарова, Л.Ф. Биологическая активность 1,4-дигидро-7-(морфолинил-4)-4-оксо-6-фторо-1-этил-хинолинкарбоновой -3 кислоты (препарата *политрил*) / Л.Ф. Сатарова, П.А. Гуревич, Б.П. Струнин // VIII Республиканская школа студентов и аспирантов «Жить в XXI веке». Казань, КГТУ. – 2008. – С. 146-148.

Соискатель



Саттарова Л.Ф.

*Отпечатано в ООО «Печатный двор».
г. Казань, ул. Журналистов, 1/16, оф. 207
Тел: 272-74-59, 541-76-41, 541-76-51.
Лицензия ЦД №7-0215 от 01.11.2001 г.
Выдана Поволжским межрегиональным
территориальным управлением МПТР РФ.
Подписано в печать 10.10.2008г. Усл. п.л 1,4
Заказ № К-6576. Тираж 100 экз. Формат 60х84 1/16.
Бумага офсетная. Печать - ризография.*

